Aus dem chemischen Laboratorium des patholog. Instituts zu München.

Über

die Wirkungen des Cinchonidins.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

der

hohen medicinischen Fakultät

der

Kgl. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

unter dem Präsidium

des

Herrn Professor Dr. Seitz

vorgelegt von

Franz Ehrnthaller

aus München.

München 1887.

K. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548316_0135

Aus dem chemischen Laboratorium des patholog. Instituts zu München.

Über

die Wirkungen des Cinchonidins.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

der

hohen medicinischen Fakultät

der

Kgl. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

unter dem Präsidium

des

Herrn Professor Dr. Seitz

vorgelegt von

Franz Ehrnthaller

aus München.

München 1887.

K. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn.

Über

die Wirkungen des Cerebronidins.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

der

Kgl. Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinrich Pfeiffer

aus Bayreuth.

München 1887.

Seinen lieben Eltern

in dankbarer Verehrung

gewidmet

vom Verfasser.

Wenn wir uns schon bei den Medikamenten im Allgemeinen fragen, ob dieselben jene Güte und Echtheit besitzen, die uns deren Wirksamkeit garantieren, so hat diese Frage um so mehr Berechtigung bei einem Arzneimittel, das einerseits, wie wenige andere, bei den mannigfachsten krankhaften Prozessen seine Heilkraft zu bewähren Gelegenheit findet, anderseits aber auch den verschiedenartigsten Verfälschungen im Handelsverkehr ausgesetzt ist. Es ist dies das Chinin, und von diesem Alkaloid speziell wiederum das wohl am häufigsten gebrauchte, offizinelle Chininum sulfuricum. Die relativ grosse Schwierigkeit einer reinen Darstellung sowohl wie die jährliche Steigerung des Preises haben dazu beigetragen, absichtlicher und unabsichtlicher Verfälschung Vorschub zu leisten und das Präparat in einen solchen Misskredit zu bringen, dass eine Reaktion von wissenschaftlicher und staatlicher Seite eintreten musste. Ich erinnere hier nur an das im Jahre 1872 in Belgien allerdings durch Unachtsamkeit herbeigeführte Unglück, dem mehrere Menschenleben zum Opfer fielen, indem abgegebenes Chinin. sulf. Morphinhydrochlorat enthielt. So kam es allmählig dazu, dass man zur Verhütung von Fälschungen die verschiedensten Prüfungen anwandte, und auch die staatlichen Arzneiverordnungen der letzten zwanzig Jahre enthalten alle mehr oder minder zweckmässige Reaktionen zur Prüfung der Reinheit des Chinin. Auch die neuen Pharmakopöen Deutschlands und Frankreichs haben hierauf Rücksicht genommen, und zwar ist es die sogenannte Kerner'sche Methode, die beide zur Prüfung des

Chinins vorschreiben. Wenn nun auch dadurch eine Ausschaltung jeder direkt fremdartigen Beimischung gewährleistet ist, so hat diese Probe doch wieder ihre Mängel in der Art, dass dem Chinin verwandte, mit demselben isomere Alkaloide, insbesonders Cinchonidin, ohne Widerspruch der Pharmakopoe dem Chinin. sulf. beigemengt sein können. Es ist das Verdienst des bekannten holländischen Chinologen de Vrij, hierauf aufmerksam gemacht und auf diese Weise diesen Gegenstand der Beachtung interessierter Kreise näher gerückt zu haben. Zum besseren Verständnis dieser im vorigen Jahre von der medizinischen Akademie in Paris wieder aufgegriffenen Frage ist es nötig, ein vollständiges Bild der Streitfrage hier zu geben.

De Vrij*) wollte die Aerzte zum Verordnen des leicht cinchonidinfrei zu erhaltenden Chinin bisulf. bestimmen. Das gewöhnliche Sulfat wird nämlich in leichter flockiger Form dargestellt, die bedingt ist durch den Gehalt an Cinchonidin; das chemisch reine Sulfat ist in schwereren Krystallen zu erhalten. Mit der Zeit hat sich zu Gunsten der leichteren aber unreineren Sorte ein allgemeines Vorurteil herangebildet, was um so schädlicher geworden, als bis zu 20% Cinchonidinhaltiges Chinin auf den Markt kommt. Zur Besiegung dieses Vorurteils und Gewinnung reinen Chinins empfahl de Vrij Uebergang zum Bisulfat, Hydrochlorat oder Hydrobromat des Chinin, die cinchonidinfrei zu erhalten sind. Die Untersuchungen de Vrijs hatten bei deutschen, französischen, holländischen und englischen Präparaten einen beträchtlichen Cinchonidingehalt ergeben. Dagegen erhoben sich die Fabrikanten und machten ihrerseits geltend, dass die Untersuchungsmethode de Vrijs unzuverlässig gewesen, und dass ihre Präparate den Anforderungen der jeweiligen Landespharmakopoe entsprächen.

Die von de Vrijs angewendete Untersuchungsmethode

*) „Archiv der Pharmacie“ 1886. Band 24, Heft 16.

war die optische von Oudemans. Man behandelte ein Gegebenes des zu prüfenden Chininsulfates mit einem Alkalitartrat, wodurch Chinin und Cinchonidin als Tartrate gefällt werden, während alle anderen Nebenalkaloide in Lösung bleiben; erstere werden gewaschen, getrocknet und gewogen, worauf man eine Lösung derselben von bekanntem Gehalt herstellt und diese im Polarimeter auf ihre optische Wirkung untersucht. Man kann aus dem beobachteten Drehungswinkel das Verhältnis von Chinin zum Cinchonidin berechnen. Jungfleisch, der im Auftrage der Pariser medizinischen Akademie hierüber Untersuchungen angestellt, bestätigt dies im Allgemeinen, fügt aber bei, dass die Tartrate von Chinin und Cinchonidin zwar schwer löslich, aber nicht unlöslich sind; längeres Waschen lässt ihre Menge geringer erscheinen, als sie in der That ist. Ja, die Löslichkeit der beiden Tartrate im Wasser ist eine ungleiche. Er wäscht deshalb nicht mit Wasser, sondern mit einer gesättigten Lösung der beiden Tartrate aus. Auch er fand die heutigen Chininsulfate stark cinchonidinhaltig. Jungfleisch behauptet nun, dass ihm ein Cinchonidingehalt von 18—25%, wenigstens bei französischem Fabrikat nie vorgekommen sei. Jungfleisch lobt die optische Bestimmungsmethode in der Voraussetzung, dass nicht in dem Tartratniederschlag noch ein anderer Körper enthalten sei, was Hesse inzwischen festgestellt (Hydrochinin).

Bezüglich des zweiten Einwurfs der Fabrikanten, dass ihr Fabrikat den Anforderungen der jeweiligen Pharmakopoe genüge, weist Jungfleisch auf die grosse Verschiedenheit der Pharmakopoe in den einzelnen Ländern hin, wobei man allerdings einen Cinchonidingehalt nicht ausschliesse. In England z. B. gestatte man 5% Nebenalkaloide. In Deutschland und Frankreich verfährt man nach der strengen Kerner'schen Methode, die nach dem Code français noch in besonders verschärfter Weise ausgeführt werden soll. Dieselbe beruht

darauf, dass die Sulfate der Nebenalkaloide, speziell des Cinchonidins, in Wasser erheblich leichter löslich sind als Chininsulfat, ferner: die aus den Sulfaten durch Ammoniak gefällten Nebenalkaloide lösen sich in einem Ueberschuss von Ammon schwerer wie das reine Chininsulfat. Wird daher eine gewisse Menge käuflichen Chinin sulf. mit relativ wenig Wasser behandelt, so geht in dieses verhältnismässig viel Cinchonidinsulfat über, und es wird daher das Filtrat bis zum Wiederverschwinden der anfänglich eintretenden Fällung mehr Ammoniak verbrauchen, als wenn man mit einem reinen oder nur wenig Cinchonidin enthaltenden Chininsulfat gearbeitet hat. Der französische Codex lässt nun mit heissem Wasser behandeln, wodurch eine Aufschliessung des Sulfates eintritt, bei der grössere Mengen Cinchonidinsulfat in Lösung gelangen, als es sonst der Fall wäre, so dass nach dieser modifizierten Kerner'schen Probe ein Chininsulfat weit stärker mit Cinchonidin verunreinigt erscheinen muss, als wenn man dieselbe mit kaltem Wasser ausführt; hienach wäre ein Gehalt von 2% Cinchonidinsulfat unbrauchbar. Nach Yvon gesellt sich noch ein anderer Misstand hinzu, indem heiss bereitete Lösungen der Sulfate von Chinin und Cinchonidin längere Zeit in einem Zustande der Uebersättigung zu verharren vermögen, so dass man auch demzufolge ein an Cinchonidinsulfat viel reicheres Filtrat erhalte. Unter diesen Umständen erachtete Jungfleisch die vorhandene Prüfungsvorschrift des Code français für ausreichend.

Er erwähnt, dass unter 70 Pariser Apotheken entnommenen Proben nur 5—6 von unbefriedigender Reinheit waren. Die Versuche wurden allerdings zu einer Zeit gemacht, als die Fabrikanten lediglich China cuprea verarbeiteten, das arm an Cinchonidin ist; über den heutigen Reinheitsgrad sei nichts bekannt. Jungfleisch wünscht schliesslich, dass man mittelst des Umweges über das Bisulfat ein reines Chininsulfat herstellen möge und ungeachtet seiner dichteren Form

im Handel und bei ärztlichen Verordnungen bevorzugen solle, da ein so wichtiges Medikament doch unbedingt das sein soll, wofür es sich ausgibt.

In dieser Frage ergreift im selben Jahrgang des „Archiv der Pharmacie" in einem „Ueber den Nebenchinalkaloidgehalt des Chininsulfates" betitelten Artikel Dr. Louis Schäfer in Mannheim das Wort, in welchem er die der Vorschrift in Pharm. Germ. II. anhaftenden Mängel bespricht und seinerseits Modifikationen der Proben von Kerner und Hesse gibt, die sämtlich ein Sulfat bedingen, das 10% mehr Chinin, d. h. 10% weniger Beimengung von Cinchonidin enthält, als wie ein Sulfat, dessen Cinchonidingehalt durch die Pharm. Germ. II. vorgeschrieben ist. Gleichzeitig wendet er sich gegen den wider die Einführung eines reinen Chininsulfates gemachten Einwand, als ob reines Chininsulfat nur in harten, schweren Nadeln hergestellt werden könne: chemisch reines Chininsulfat könne in derselben leichtflockigen Form krystallisieren, wie cinchonidinhaltiges."

Für die Erledigung dieser Streitfrage kann zunächst nur die Beantwortung der Fragen massgebend sein: Welches sind die Wirkungen der Nebenalkaloide des Chinin, speziell des Cinchonidin? Sind dieselben von der Art, dass sie die Wirkung des Chinin paralysieren oder dieselbe in sonst ungünstiger Weise beeinflussen?

Soviele Arbeiten über das Chinin existieren, so verhältniswenig Literatur findet sich über die Nebenalkaloide, und die wenigen Urteile bieten scheinbar ziemlich starken Contrast. Ich entnehme einem von ostindischen Aerzten an die englische Regierung aus dem Jahre 1868 erstatteten Berichte folgende Gutachten:

Dr. Jackson: 564 an Intermittens behandelte Fälle; alle Alkaloide bewähren sich als Antiperiodika bei Malariafieber vortrefflich. Dr. Fogo: Alle Alkaloide wirken in kleinen Dosen tonisierend, als Antiperiodika und Antineural-

gika, in grossen Dosen als Antiperiodika und Fieber vertreibend. Die Nebenalkaloide sind gute Substitute für das Chinin. Dr. Bensley: Quinidine hat sich erfolgreicher als Chinin erwiesen. Cinchonidin hat sich als treffliches Fiebermittel in jenen Fällen bewährt, wo Idiosynkrasie einzelner gegen Chinin dieses als unanwendbar erscheinen liess. Auch die therapeutischen Vergleiche über die Nebenalkaloide des Chinins mögen hier Erwähnung finden. So ist nach der Ansicht Dr. Jacksons von den drei Alkaloiden — quinidin, cinchonin und cinchonidin — Cinchonidin das wirksamste. Dr. Fogo sagt: Cinchonidin ist in vieler Hinsicht ebenso energisch als die anderen. Die physiologischen Wirkungen äussern sich milder und vergehen schnell. Dr. Bensley: Cinchonidin passt als tonicum und Antifebrile; in jenen Fällen, in denen zur selben Zeit Neigung zu Diarrhoe besteht, übt es einen milden Einfluss auf das Nervensystem, besonders bei Constitutionen, wo die stärkeren Alkaloide schlecht ertragen werden. Seinen Bericht schliesst Bensley mit den Worten: „Ich wende jetzt Cinchonidin wegen seiner Milde an bei Kindern, zumal es weniger stürmische Erscheinungen im Kopf und in den Eingeweiden hervorruft."

In ein neues Stadium trat die Frage über die Nebenalkaloide des Chinin, speziell des Cinchonidin, als der französische Physiologe Lalorde, sowie später Dupuy und nachher Coletti 1877 fanden, dass das Cinchonidin in tötlichen oder nahezu tötlichen Gaben epileptiforme Anfälle hervorruft.

Albertoni*) machte mit Prof. Palmerini 1878 im Sienaschen Irrenhause Versuche mit Dosen zu 0,5—1 gr bei idiopathischer Epilepsie. Die betreffenden Kranken waren

*) Untersuchungen über die Wirkung einiger Arzneimittel auf die Erregbarkeit des Grossbirns nebst Beiträgen zur Therapie der Epilepsie von Peter Albertoni. Archiv für Pharmacologie. 15. Band.

längere Zeit keiner Behandlung mehr unterworfen worden. Die Anfälle wurden während des Gebrauches von Cinchonidin häufiger. Um zu sehen, wie weit die motorische Rindenzone beim Hervorrufen dieser Krämpfe beteiligt sei, trugen sie allen Tauben, die sie zum Experimente wählten, das Grosshirn ab; dennoch bewirkte das cinchonidin diffuse allgemeine Krämpfe. Sie folgerten daraus, dass das Cinchonidin auch unabhängig vom Grosshirn Krämpfe hervorzurufen vermag, gaben jedoch die Möglichkeit einer Einwirkung des Medikamentes auf das Grosshirn zu. Die Reflexerregbarkeit zeigte sich im ersten Wirkungsstadium giftiger Cinchonidingaben erhöht, später herabgesetzt und aufgehoben. Ferner vermöge dieser Stoff die Beziehung zwischen den sensiblen und motorischen nervösen Elementen zu unterbrechen, woher der ataktische Gang. Die Krämpfe beruhten auf einer Erregung der motorischen, nervösen Elemente."

Schon lange Zeit verlegte man das krampferzeugende Centrum in die Verbindungsstelle der medulla oblongata mit dem pons und führte als ätiologisches Moment eine anomale Venosität des Blutes an. Diese wissenschaftliche Thatsache sowohl wie der Umstand, dass Laborde seinerzeit sich selbst von der krampferzeugenden Wirkung des Cinchonidins überzeugt, mögen den Gelehrten dazu veranlasst haben, die Untersuchungen über die Nebenalkaloide des Chinin weiterzuführen und als Frucht dieser Arbeit sehen wir im Jahre 1883 eine These mit dem Titel: „Les succédanés en Therapeutique. Étude comparative de l'action physiologique des quatre principaux alcaloides du quinquina: quinine, cinchonine, cinchonidine, quinidine" par Jules Simon an der Pariser medizinischen Akademie erscheinen. Nach einer Einleitung über chemische Eigenschaften der Nebenalkaloide und deren Vorkommen im Handel geht Jules Simon zur Untersuchung von cinchonin, cinchonidine und quinidine sowohl im einzelnen als in ihrer Verbindung mit Chinin über, indem er

am Meerschweinchen, Hund und Lapin experimentiert. Am Schlusse seiner ausführlichen Arbeit gibt er folgendes Resumé:

Die Nebenalkaloide des Chinin bieten keinen Ersatz für Chinin.

1) Die Nebenalkaloide des Chinin besitzen, obwohl Isomere, nicht die physiologische Wirkung.

2) Die Wirkung des Chininsulfates in grossen Dosen sind Erscheinungen der motorischen Incoordination, Zittern und paralytischer Collaps; beim Cinchonin, Cinchonidin und Quinidine ist die erste Wirkungserscheinung primitive Convulsion in stürmischer Weise.

3) Chinin wirkt cerebral, auf das Rückenmark und die Bulbärkerne wirken die drei anderen Alkaloide.

4) In zu grossen Dosen und, wenn Gefahr totaler Resorption vorhanden, erzeugt das Chinin unangenehme Zwischenfälle.

Jules Simon konnte also den oben ausgeführten Einfluss der Chininnebenalkaloide auf das Nervensystem nur bestätigen; des weiteren aber that er auch — das ist der Hauptverdienst seiner Arbeit — einen vorher nie gekannten Einfluss des Chinin und seiner Nebenalkaloide auf das Herz dar. Er gibt mittelst des Sphygmographen gewonnene Kardiogramme und zeigt an denselben die Wirkung der verschiedenen Alkaloide: erst eine Verlangsamung und Intermittenz der Herzthätigkeit, bis endlich Stillstand eintritt. Als charakteristischen Unterschied zwischen den Nebenalkaloiden des Chinins und diesem selbst führt er an, dass die Unregelmässigkeit des Pulses eine primitive Veränderung bei ersteren sei, während sie bei Chinin in einem viel späteren Stadium, oft erst final auftrete.

Durch Jules Simon wurde, wenigstens in Bezug auf die Nebenalkaloide, der Gegenstand in neue Bahnen gelenkt, so dass man sich fragen muss: Ist es jetzt, nachdem der schlimme Einfluss der Chinanebenalkaloide dargethan, nicht an der Zeit, sich durch Gebrauch des reinen Chinin vor un-

glücklichen Zufällen zu schützen und die Nebenalkaloide möglichst aus dem Arzneischatz auszumerzen? So sehr Jules Simon's Untersuchungen für Beantwortung der ersteren Frage in bejahendem Sinne sprechen, so wenig dürfte man daraus auf den zweiten Punkt schliessen. Jules Simon hatte ja mit seinen Versuchen noch nicht dargethan, dass der Einfluss der Nebenalkaloide unter allen Umständen ein schädlicher sei. Eine Verlangsamung des Pulses, wie er sie als erste Wirkung gefunden, konnte ja nicht ohne weiteres etwas ungünstiges bedeuten. So wissen wir ja auch von der Digitalis, dass ihre verlangsamende Wirkung auf die Herzaktion keineswegs auf einer Lähmung, sondern vielmehr auf einer günstigen Beeinflussung des Herzmuskels beruht. Es galt also vor allem, die direkte Einwirkung der Nebenalkaloide auf das Herz, soweit sich dieselbe im Steigen oder Sinken des Blutdruckes äussert, und so die allenfallsige Verwertbarkeit derselben für therapeutische Zwecke festzustellen.

Auf Anregung des Hrn. Prof. Tappeiner hier, habe ich versucht, speziell die Wirkung des Cinchonidin auf das Herz zu untersuchen. Ich konnte dabei nicht umhin, bereits bekannte Thatsachen mir experimental neuerdings vor Augen zu führen und die Angaben meiner Vorgänger in den Untersuchungen zu kontrolieren. Bemerken muss ich vorerst noch, dass ich das Material zu den Versuchen aus Böhringers Chininfabrik in Mannheim bezog, und zwar Chinin sulf. puriss., wie letztere Fabrik es seit längerem darstellt, und Cinchonidin sulf. Ersteres Präparat habe ich den Proben nach Kerner und Jesse unterworfen und daraus, wenn auch keine absolute Reinheit von Nebenalkaloiden, so doch einen das Experiment sicher nicht beeinträchtigenden Gehalt daran gefunden. Das Cinchonid. sulf. habe ich durch mehrmaliges Umkrystallisieren von fremden Beimengungen zu reinigen gesucht. Sowohl Chinin wie Cinchonid. sulf. habe ich zum Zwecke der Herstellung entsprechender Lösungen in das Bisulfat übergeführt.

Von verschiedenen Gesichtspunkten ausgehend, teilte ich die mir obliegende Arbeit in verschiedene Teile, und zwar: Beobachtungen über die Cinchonidinwirkung auf das Froschherz und Messung des Blutdruckes bei demselben, ferner Untersuchungen über die Allgemeinwirkung des Cinchonidins beim Kaninchen, und endlich Versuche über Blutdrucksmessungen bei demselben.

A. Beobachtungen am Froschherzen in situ.

Die Frösche wurden mit den Extremitäten auf ein Brett gebunden; mittelst einer kleinen Fensteröffnung wurde die Herzbewegung kontroliert, während die Lösung in die dorsalen Lymphsäcke eingespritzt wurde. Von den Versuchen sollen nur die nachfolgenden charakteristischen Erwähnung finden.

I. Versuch.

3 h 30′ Froschherz macht 40 Schläge per Minute.

3 h 30′ Injektion von 0,05 gr. cinchonid. bisulf.

3 h 35′ Frequenz des Pulses 26 per Minute. Ventrikelkontraktion weniger energisch, Blutfarbe dunkel.

3 h 37′ Pulsfrequenz 24 in der Minute.
3 h 40′ „ 18 „ „ „
3 h 42′ „ 16 „ „ „
3 h 45′ „ 14 „ „ „
3 h 50′ „ 10 „ „ „

Pupillarreaktion vorhanden, motorische Sphäre intakt, Systole sehr träg;

3 h 52′ Pulsfrequenz 10 in der Minute.
3 h 55′ „ 8 „ „ „
4 h „ 8 „ „ „
4 h 5′ „ 6 „ „ „

Während bisher die Diastole verhältnismässig rasch, die Systole langsam war, nimmt jetzt auch die Diastole langsames Tempo an.

4 h 10′ Pulsfrequenz 6 in der Minute.
4 h 15′ „ 8 „ „ „
4 h 20′ „ 7 „ „ „
4 h 25′ „ 8 (3-3-2) „
4 h 30′ „ 8 (3-5) „

4 h 40′ Pulsfrequenz 8 in der Minute.
4 h 55′ „ 8 (4-4)
Untere Extremitäten paretisch.
5 h Injektion von 0,02 gr. cinchonid.
5 h 10′ Pulsfrequenz 7 (4-3) in der Minute.
5 h 20′ „ 6 (2-2-1-1) „
5 h 25′ „ 6 (2-2-2) „
Paralyse der Extremitäten.
5 h 30′ Injektion von 0,02 gr. cinchonid.
5 h 40′ Pulsfrequenz 8 in der Minute.
5 h 42′ „ 8 „ „ „
5 h 45′ Injektion von 0,04 gr.
5 h 47′ Pulsfrequenz (kaum sichtbar) 8.
5 h 50′ „ 8 (2-1-1-4).
5 h 55′ „ 6 (3-3).
6 h „ 8 (2-1-3-2).
Um 6 h absoluter Herzstillstand.
In toto injiziert: 0,13 gr.

II. Versuch.

4 h 4′ Froschherz macht 30 Pulse in der Minute.
4 h 5′ I. Injektion von 0,01 gr. cinchonid. bisulf.
4 h 11′ Frequenz des Pulses 30 in der Minute.
4 h 17′ „ „ „ 26 „ „ „
Atmung normal, motorische Sphäre intakt; Reflexerregbarkeit erhalten.
4 h 23′ II. Injektion von 0,01 gr.
4 h 25′ Frequenz des Pulses 20 in der Minute.
4 h 30′ „ „ „ 16 „ „ „
4 h 38′ „ „ „ 14 „ „ „
4 h 40′ „ „ „ 12 „ „ „

Von dieser Zeit ab stellt sich eine grosse Unregelmässigkeit des Pulses ein. Dieselbe soll durch die auf die Pulsangabe folgenden eingeklammerten Zahlen versinnlicht werden; die horizontalen Striche bedeuten die Pausen der Herzthätigkeit.

4 h 45′ Pulsfrequenz 12 (3-9)
4 h 50′ „ 10 (3-5-2)
4 h 59′ „ 6 (2-2-1-1)
5 h III. Injektion von 0,01 gr.
5 h 3′ Pulsfrequenz 6 (2-2-2)
5 h 16′ „ 7 (3-2-2)

5 h 25′ Pulsfrequenz 5 (1-1-1-1-1)
5 h 30′ „ 5 (2-1-1-1)
5 h 40′ IV. Injektion von 0,01 cinchonid. bisulf.
5 h 45′ Pulsfrequenz 7 (1-1-1-1-1-1-1)
5 h 50′ „ 6 (1-1-1-1-1-1)
5 h 55′ „ 6 (1-1-1-1-1-1)
6 h 6′ Instillation 1 gtt 1‰ Atropinlösung.
6 h 10′ Pulsfrequenz 6 in der Minute.
6 h 12′ „ 6 „ „ „
6 h 15′ „ 6 „ „ „
6 h 15′ Instillation 1 gtt Atropinlösung.
6 h 16′ Pulsfrequenz 8 in der Minute.
6 h 18′ „ 8 „ „ „
6 h 22′ „ 6 „ „ „

In toto injiciert: 0,04 gr. cinchonidin. Die Exkursionen des Herzmuskels werden von hier ab so gering, dass eine weitere Verfolgung der Pulsfrequenz unmöglich wird. Nach ungefähr 10 Minuten scheint totaler Stillstand des Herzens eingetreten zu sein.

III. Versuch.

2 h 55′ Pulsfrequenz 22 in der Minute.
2 h 55′ Injektion von 0,02 gr. Cinchonid. bisulf.
3 h Pulsfrequenz 18 in der Minute.
3 h 10′ „ 14 „ „ „
3 h 15′ „ 12 „ „ „
3 h 20′ „ 10 „ „ „
3 h 20′ Injektion von 0,001 gr. Atropin.
3 h 25′ Pulsfrequenz 10 in der Minute.
3 h 30′ „ 10 „ „ „
3 h 30′ Injektion von 0,001 gr. Atropin.
3 h 35′ Pulsfrequenz 10 in der Minute.
3 h 40′ „ 10 „ „ „
3 h 45′ „ 8 „ „ „
3 h 50′ „ 8 „ „ „
3 h 55′ „ 8 „ „ „
4 h Injektion von 0,025 gr. Atropin.
4 h 5′ Pulsfrequenz 8 in der Minute.
4 h 10′ „ 8 „ „ „
4 h 15′ „ 10 „ „ „
4 h 20′ „ 16 „ „ „

4 h 25′	Pulsfrequenz	12	(3-3-6)
4 h 30′	„	16	in der Minute.
4 h 35′	„	16	(2-2-2-10)
4 h 40′	„	18	(2-1-1-4-10)
4 h 45′	„	14	(12-1-1)
4 h 50′	„	16	in der Minute.
5 h	„	10	„ „ „
5 h 5′	„	16	„ „ „
5 h 10′	„	14	„ „ „
5 h 15′	„	16	„ „ „
5 h 20′	„	14	„ „ „
5 h 20′	Injektion von 0,02 gr. Cinchonid.		
5 h 25′	Pulsfrequenz	11	(2-6-1-2)
5 h 30′	„	13	(2-11)
5 h 35′	„	10	(4-6)
5 h 40′	„	12	(10-2)
5 h 45′	„	12	in der Minute.
5 h 50′	„	10	„ „ „
5 h 55′	„	10	„ „ „
6 h	„	10	„ „ „
6 h 5′	„	12	„ „ „
6 h 10′	„	8	„ „ „

In toto injiziert: 0,04 gr. Cinchonid.

Von 6 h 10′ ab die Herzaktion unkontrolierbar.

Besehen wir uns vorliegende Versuchsreihe näher, so gewahren wir eine allen gemeinsame Erscheinung, nämlich die Pulsverlangsamung. Dieselbe kann verschiedene Gründe haben. Entweder hat eine Erregung des Vagus cerebral oder im Herzen durch das Cinchonidin stattgefunden, oder es wurde eine Lähmung der motorischen, automatischen Herzganglien erzeugt, oder aber es hat das Cinchonidin direkt giftige Eigenschaften auf den Herzmuskel geäussert und so seine normale Contraktionsfrequenz alteriert. Dass hier eine Vagusreizung nicht vorliegt ergibt sich daraus, dass auf Injektion minimaler Atropindosen eine Hebung der Pulsfrequenz nicht erzielt wurde; allerdings vermochten dies grössere Atropindosen. Dieser anscheinende Widerspruch dürfte darin seine

Lösung finden, dass in dem Falle, wo mehr Atropin injiciert wurde, sich weniger die Wirkung des Atropin selbst, als vielmehr die des Salzes sich geltend machte, was auch noch dadurch bestätigt wird, dass die erregende Wirkung eine ganz transitorische war. Dass auch eine Lähmung der motorischen Ganglien nicht vorliegt, ist daraus zu schliessen, dass mechanische Reizung des stillgestandenen Herzmuskels eine Contraktion desselben auszulösen nicht im Stande war. Es bleibt also nur übrig, eine direkte Lähmung der Herzmuskulatur durch das Cinchonidin anzunehmen. Was die Injektionsmenge betrifft, so bewegt sich dieselbe innerhalb der Grenzen von 4—13 Centigr. in toto. Die Wirkungsweise muss ferner eine sehr rasche genannt werden; dieselbe äusserte sich schon nach 5—10 Minuten. Es zeigte sich auch, dass die Wirkung kleiner Dosen eine verhältnismässig grössere ist als die später folgender grösserer. Eine cumulierende Wirkung dieses Alkaloides im Körper existiert also nicht.

B. Versuche am isolierten Froschherz mit Williams-Apparat.

Die Beobachtung des Blutdruckes am Herzen im Zusammenhange mit dem übrigen Organismus hat das missliche, dass die Wirkung der Gifte auf das Herz sich combiniert mit der Wirkung auf das Nervensystem und auf die Gefässe. Diese beiden letzteren Wirkungen fallen weg bei der Beobachtung des isolierten Froschherzens am Williams'schen Apparat. Zum Verständnis des Apparates möchte ich näher auf seine Beschreibung eingehen. Das ausgeschnittene Froschherz wird an einem Röhrensystem befestigt, in dem durch das Herz in Bewegung gesetztes Blut unter einem bestimmten Druck circuliert. Die Gefässe des Blutkreislaufes sind durch Schläuche ersetzt, die Herzklappen (Mitralis- und Aortaklappen) durch Ventile, die das Vorwärtsbewegen des Blutes

ermöglichen, einen Rückfluss aber verhindern. An Stelle der Lungen ist ein Reservoir mit 20 Ccm. Blutinhalt angebracht. Im Arteriensystem ist eine Ausflussöffnung vorhanden, die beliebig reguliert werden kann; ferner ist ein Quecksilbermanometer eingeschaltet, in dem sich eine Feder befindet, die die Schwankungen in der Höhe der Quecksilbersäule an einer Kymographiontrommel aufschreibt. Das Froschherz wird nun ausgeschnitten und in den Apparat eingeschaltet, wo es für seine Ernährung günstige Bedingungen findet.

Auf eines möchte ich noch besonders aufmerksam machen. Williams gibt nämlich als Nährflüssigkeit eine filtrierte Mischung von 1 Teil frischen defibrinierten Kaninchenblutes mit 2 Teilen einer physiologischen Kochsalzlösung. Da mir Kaninchenblut für gewöhnlich nicht zu Gebote stand, bediente ich mich defibrinierten Rinderblutes. Durch vergleichende Versuche mit Kaninchenblut und Rinderblut fand ich, dass eine Mischung des letzteren zu gleichen Teilen mit Kochsalz der Williams'schen Nährflüssigkeit an Güte mindestens gleichkommt. Es war bei einem Versuche der vom Froschherzen entnommene Blutdruck um 4 h 30′ 36.1′ mm., Hg, um 5 h 30, 34,2, um 6 h 30 30.4, um 7 h 30′ 32.3 mm. Hg. Wir sehen also, dass unter sonst normalen Umständen das Herz einen Zeitraum von drei Stunden hindurch bei dieser Ernährung mit geringen Schwankungen seine Leistungsfähigkeit beibehält.

Nach Füllung des Apparates und Einschaltung des Froschherzens wird das Blut durch die Pulsationen zu der am Ende des arteriellen Teiles befindlichen Oeffnung herausgetrieben. Eine an dem in das Reservoir führenden Schlauche angebrachte Klemmschraube wird so eingestellt, dass das Manometer einen Mitteldruck von ½—1 Centim. Hg über der Abscisse anzeigt. Wird obige Oeffnung constant erhalten, so bleibt der Druck im Röhrensystem — der künstliche Blutdruck — constant, nur eine etwa eintretende Aenderung des-

selben ist ausschliesslich von der Herzthätigkeit abhängig, resp. von einer Volumszunahme einzelner Pulsationen. Das Herz befindet sich in physiologischer Kochsalzlösung, in die auch die medikamentöse Flüssigkeit gegeben wird. Betrachten wir nun die beiden ersten der im Anhang befindlichen Blutdruckscurven.

Die horizontale Linie bedeutet die Abscisse, die wellenförmigen Erhebungen die Volumsdifferenz zwischen Systole und Diastole, kurzweg Puls. Neben dem etwas später erfolgenden, consequenten Abfalle der Curven fällt uns vor allem eine transitorische Steigerung des mittleren Blutdruckes auf. Man könnte es für eine Wirkung des Cinchonidin halten, eine solche aber ist es nicht. Das Experiment ergibt, dass diese transitorische Steigerung sehr oft auftritt, auch wenn wir das Herz unbeeinflusst von jedem Arzneimittel schlagen lassen. Dieselbe beruht nämlich darauf: das Herz hat mit jedem Pulsschlag eine gewisse Menge Quecksilbers zu heben, wodurch die Diastolen verlängert werden. Gleichzeitig strömt aber auch mehr Blut in den Ventrikel. Es wächst also bis zu einem gewissen Grade das Volumen der ausgetriebenen Blutmenge, wobei zugleich eine Steigerung des mittleren Blutdruckes eintritt. Dass mit diesem Steigen des mittleren Blutdruckes eine Erhöhung der absoluten Leistungsfähigkeit des Herzens nicht verbunden ist, ergibt sich aus den Versuchen, wobei wir das Herz probeweise unter Maximaldruck, d. h. den höchsten, den es noch zu überwinden vermag, arbeiten lassen. Zu diesem Zwecke brauchen wir an dem Williams'schen Apparat nur das Ventil, das sich an dem zum Reservoir zurückleitenden Schlauche befindet, zu schliessen. Wir gewahren an diesen Maximaldruckcurven niemals auch nur eine transitorische Steigerung. Schon nach 15—20 Minuten machte sich die Einwirkung des Cinchonidin im Sinken des Blutdrucks geltend, und in durchschnittlich 1,5—2 Stunden standen die Herzen still. Zur Erzielung dieser Wirkung

genügten Dosen von 0,04 gr Cinchonidin bisulf. Machten die Herzen keine sichtbare Bewegung mehr, so liess man 0,001 gr Atrop. sulf. 5 Minuten lang einwirken. Erzielte man dadurch keine Contraktion mehr, so setzte man das Herz der Wirkung von Physostigmin. salicyl aus. Dieses steigert bekanntermassen die Erregbarkeit des Muskels, so dass geringere Reize als normal erforderlich sind, um eine Contraktion des Muskels zu veranlassen. Auch dadurch war keine Herzthätigkeit mehr zu erzielen. Vergleichen wir die Cinchonidinkurve mit der bei Injektion von Chinin gewonnenen, so sehen wir, dass auch bei letzterer ein Sinken des Blutdruckes sich ausdrückt. Dasselbe vollzieht sich aber in viel längerer Zeit und ist bei weitem nicht so ausgesprochen, wie beim Cinchonidin. Eine vorübergehende Steigerung des Blutdruckes konnte ich auch hier nicht wahrnehmen, vielleicht erweist sich bei diesen Tieren eine Gabe von 0,02 gr Chinin schon als zu hoch, um die bis jetzt fast allgemein angenommene Blutdrucksteigerung bei kleinen Dosen auslösen zu können. Herzstillstand trat bei Chinin gewöhnlich nach 3 Stunden ein. Was die Dosirung des Cinchonidins und Chinins betrifft, so liegt dieselbe für beide nahe bei einander.

Aus diesen Thatsachen ergibt sich mit Notwendigkeit, dass das Cinchonidin einen direkten, und zwar lähmenden Einfluss auf den Herzmuskel besitzt. Derselbe äussert sich in einer bedeutenden Pulsverlangsamung und in einem unaufhaltsamen Sinken des mittleren und Maximalblutdruckes, bis endlich Stillstand des Herzens erfolgt. Um diese Wirkung hervorzurufen, genügen Dosen von einigen Centigrammen bei Fröschen Das Chinin besitzt bei gleicher Dosirung eine ähnliche Wirkung, nur treten hiebei die Erscheinungen in milderer Form auf. Ein weiterer, indirekter Einfluss des Cinchonidins soll später erörtert werden.

C. Beobachtungen über Allgemeinwirkungen des Cinchonidins am Kaninchen.

Diese Versuchsreihe umfasst 6 Experimente. Den Tieren wurde die Flüssigkeit injiciert, worauf man ihnen freien Lauf liess.

I. Versuch.

4 h 45′ Injektion von 0,8 gr. Cinchonidin.

4 h 55′ Man bemerkt ein an paralysis agitans erinnerndes Zittern.

5 h 30′ Erste Symptome einer motorischen Lähmung an den hinteren Extremitäten.

6 h Klonische Krämpfe. Das Tier liegt apathisch auf der Seite, reagiert jedoch auf periphere Reize. Nachdem es mehrere Stunden in diesem Zustande verharrt, erholt es sich allmählig wieder.

II. Versuch.

2 h Injektion von 1,0 gr. Cinchonidin.

2 h 10′ Erstes Symptom von Lähmung. Das Tier verendet um 4 h 15′ unter krampfartigen Zuckungen.

III. Versuch.

1 h	Respiration	90	Puls	180
1 h 45′	Injektion von 1,0 gr. Cinchonidin.			
2 h 15′	Respiration	60	Puls	170
2 h 30′	„	54	„	160
2 h 45′	„	36	„	170

Klonische Krämpfe; Lähmungen.

3 h	Respiration	36	Puls	170
5 h	„	20	„	100
6 h	„	20	„	120
7 h	„	20	„	100

Das Tier verendet 7 h 10′.

IV. Versuch.

2 h	Respiration	72	Puls	180
2 h	Injektion von 1,0 gr. Cinchonid. bisulf.			
2 h 15′	Parese der Hinterextremitäten.			
3 h	Respiration	90	Puls	100
4 h	„	72	„	90
4 h 15′	„	72	„	72

4 h 30′	Respiration	72	Puls	72	
4 h 45′	„	60	„	72	
5 h	„	60	„	80	
5 h 15′	„	72	„	60	
5 h 30′	„	70	„	70	
5 h 30′	Krämpfe, Opisthotonus.				
5 h 45′	Respiration	60	Puls	66	
6 h	„	54	„	60	
6 h 15′	„	60	„	60	
7 h	(Krämpfe stärk.)	54	„	64	
7 h 30′	Respiration	48	„	54	
8 h	„	50	„	60	
9 h	„	42	„	48	
10 h	„	36	„	48	
2 h Morgen	„	40	„	30	
6 h	„	24	„	24	
7 h	„	24	„	nicht zu zählen.	
7 h 10′	Tod des Tieres.				

V. Versuch.

5 h	Injektion von 1,0 gr. Cinchonidin.					
	Respiration	90	Puls	150	Temperatur	38,0° C.
5 h 15′	Parese der hinteren Extremitäten.					
	Respiration	102	Puls	170	Temperatur	37,5°
5 h 30′	„	120	„	120	„	37,5°
5 h 40′	„	90	„	130	„	37,0°
5 h 45′	„	80	„	120	„	37,0°
	Trismus, Opisthotonus, Dyspnoe.					
6 h	Respiration	72	Puls	100	Temperatur	36,2°
6 h 15′	„	80	„	100	„	36,0°
6 h 30′	„	66	„	90	„	35,0°
6 h 45′	„	50	„	120	„	34,6°
7 h	„	36	„	130	„	34,0°
7 h 15′	„	36	„	108	„	32,0°
7 h 20′	„	12	„	84	„	30,0°
7 h 25′	„	12	„	80	„	30,0°
7 h 30′	Tod des Tieres.					

VI. Versuch.

4 h 30′	Injektion 1 gr. Chinin. bisulf.					
4 h 40′	Respiration	50	Puls	180	Temperatur	38,0°

5 h	Respiration	90	Puls	160	Temperatur	37,0°
5 h 15′	„	120	„	170	„	37,0°
5 h 30′	„	140	„	180	„	37,0°
5 h 45′	„	120	„	140	„	36,0°
		Lähmung, Dyspnoe;				
6 h	Respiration	110	Puls	130	Temperatur	34,0°
6 h 15′	„	90	„	110	„	34,0°
6 h 30′	„	94	„	100	„	34,0°
6 h 45′	„	90	„	104	„	34,0°
7 h	„	60	„	80	„	33,0°
7 h 15′	„	54	„	54	„	32,0°

7 h 30′ Das Tier verendet unter allgemeinen Muskelzuckungen.

Was die Dosierung des Cinchonidins bei diesen Tieren betrifft, so erscheint eine solche von 1,0 gr. bereits absolut tötlich, nur zeigt sich eine individuell verschiedene Resistenzfähigkeit gegen dasselbe. So ging ein Tier erst 24 h nach der Injektion zu Grunde, eines starb bereits 2 Stunden darnach. Vor allem scheint bei den Tieren die Atemthätigkeit sehr alteriert, so dass, während der Puls z. B. noch 100 ist, die Respirationsfrequenz bei diesen sonst rasch atmenden Tieren nur mehr 20 beträgt. Dass die Lähmung des Atemcentrums das primäre ist, ergab die Akidopeirastik, wonach ein Weiterschlagen des Herzens nach sistirter Respiration um 5 Minuten konstatiert werden konnte. Hieraus mögen sich vielleicht zum Teil die heftigen Krämpfe erklären, indem die durch die mangelhafte Respiration bedingte Venosität des Blutes das Krampfcentrum erregt. Eine andere wichtige Thatsache ferner, die bei diesen Versuchen konstatiert wurde, ist das Sinken der Körpertemperatur bis auf 30.0° C. Um eine zu grosse Wärmeabgabe durch Leitung oder Strahlung von Seiten des Tieres zu verhindern, wurde dasselbe vom Beginne des Versuches an in Watte eingehüllt. Es muss also diese Temperaturverminderung auf Rechnung der wärmebereitenden Apparate geschrieben werden. Diese temperaturherabsetzende Eigenschaft hat das Cinchonidin mit dem Chinin gemeinsam, ein Umstand, der die günstige Kritik

von Seiten der ostindischen Aerzte, die es bei Malaria anwendeten, herbeigeführt haben dürfte. Leider war es mir nicht vergönnt, nach dieser Rücksicht den günstigen Einfluss des Cinchonidins zu erproben, da es in unserer Gegend an Intermittensfällen gebricht, das Cinchonidin sich also nicht als Specificum bewähren kann. Man hätte wohl Kaninchen septische Stoffe einimpfen und bei dem künstlich erzeugten Fieber Cinchonidin anwenden können, aber bei der verschiedenen Reaktion der Tiere auf septische Keime ist dieses Experiment nicht zulässig. Dadurch wäre der Masstab der Wirkung ein ganz verschiedener geworden. Jedenfalls ist aber die temperaturherabsetzende Eigenschaft des Cinchonidin der Beachtung wert und eine Aufforderung zu weiteren Experimenten in dieser Richtung.

Bei obigen Versuchen war auch gleichzeitig, mit den Lähmungserscheinungen eine vorübergehende erhöhte Reflexerregbarkeit zu konstatieren. Wahrscheinlich steht hiemit die Krampferscheinung im Zusammenhange, da bei starker Erregbarkeit der grauen Substanz des Rückenmarkes das damit in Verbindung stehende Krampfcentrum der Medulla sehr oft eine Erregung erfährt. Wir finden also durch die Versuche nur bestätigt, was schon lange über das Cinchonidin angegeben wurde, nemlich, dass es in hohem Grade krampferregend sei. Das Chinin erwies sich in der gleichen Menge ebenfalls tötlich, eigentliche Convulsionen fehlten jedoch bei dem Vergiftungsbilde ganz.

D. Blutdrucksmessungen am Kaninchen.

Diese Versuche wurden mit dem Ludwig'schen Kymographion gemacht. Mittelst eines elektrischen Chronographen liess man gleichzeitig die Sekundenschläge aufzeichnen, um die Pulsfrequenz kontrolieren zu können.

I. Versuch.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg.	Puls	Bemerkungen
4 h	123,5	192	4 h Injektion von 0,5 Cinchonid.
4 h 5′	108,3	264	
4 h 10′	83,6	264	
4 h 15′	77,9	312	
4 h 42′	72,2	264	4 h 47′ Injektion von 0,5 gr. Cinchonid.
4 h 52′	57	240	
4 h 57′	38	264	
5 h 2′	36,1	96	
5 h 38′	22,8	72	
5 h 48′	22,8	92	5 h 55′ Injektion von 0,5 gr. Cinchonid.
6 h 7′	11,4	nicht bestimmbar.	

II. Versuch.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg.	Puls	Bemerkungen
4 h 40′	115,9	264	4 h 42′ Erstickung während ½ Minute
4 h 42′	155,8	120	4 h 50′ Injektion von 0,25 gr. Cinchonid.
4 h 50′	112	276	
4 h 55′	91,1	240	5 h Erstickung während ¾ Minuten
5 h	85,5	204	5 h 20′ Injektion von 0,5 gr. Cinchonid.
5 h 8′	51,3	228	
5 h 27′	32,3	228	

Aus diesen beiden Versuchen ergibt sich, dass schon kurze Zeit nach der Injektion ein Sinken des Blutdruckes bemerkbar ist, das continuirlich fortgeht und bald eine so niedere Stufe erreicht, dass der Tod des Tieres unaufhaltsam wird. Während beim ersten Versuche eine vorübergehende Erhöhung der Pulsfrequenz konstatiert werden konnte, fehlte sie beim zweiten, woraus hervorgeht, dass auf diese Erscheinung wenig Wert zu legen ist. Constant ist jedoch das Sinken des Blutdruckes. Selbst nach Injektion

kleinerer Dosen ist ein Steigen desselben nicht zu beobachten, und man darf daraus schliessen, dass das Cinchonidin auch in kleinen Dosen keinen die Herzthätigkeit steigernden Einfluss hat, ganz im Einklang mit dem in dieser Beziehung negativ gebliebenen Versuche am Frosch. Was die Ursache des Sinkens des Blutdruckes anlangt, so könnte dieselbe bedingt sein durch eine Lähmung des Herzens. Diese ist unstreitig vorhanden, jedoch nicht in dem Maasse, um ein so rasches Sinken des Blutdruckes erklärlich zu machen, die Pulselevationen waren nämlich bis gegen Schluss der Versuche, wo der Druck schon sehr tief gesunken war, fast ebenso kräftig wie vor der Injektion. Man muss hieraus schliessen, dass eine Lähmung der Gefässe am Sinken des Blutdruckes beteiligt ist. Diese Lähmung ist jedenfalls teilweise central, denn Reizung der medulla oblongata durch einen eine halbe Minute währenden Verschluss der Trachealkanüle bewirkte einige Zeit nach der Injektion keine Erhöhung des Blutdruckes, während vor der Injektion derselbe dadurch beim 2. Versuch von 115,9 mm. Hg auf 155.8 stieg.

Abgesehen von dem schon früher gekannten Einfluss des Cinchonidins auf das Nervensystem lernen wir also eine Reihe anderer kennen. Wir sehen den direkt lähmenden, die Elasticität des Muskels herabsetzenden Einfluss auf das Herz, den lähmenden Einfluss auf das vasomotorische Centrum, ferner wie es im Stande ist, die Energie des assimilirenden Zellprotoplasmas zu vermindern.

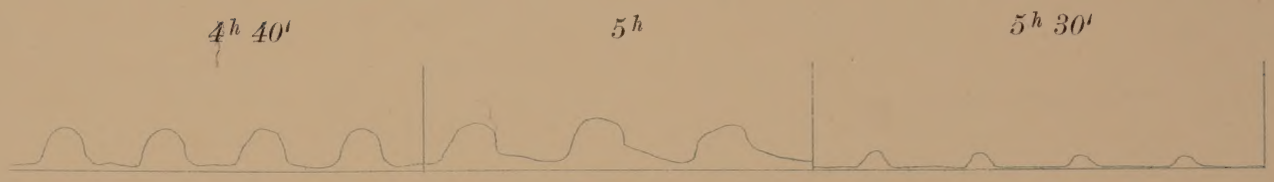
All das bedeutet eine Reihe ungünstiger Einflüsse. Selbst wenn das Cinchonidin die specifisch antiseptische Eigenschaft des Chinins hätte — was erst noch festzustellen ist — müsste die Verunreinigung des Chinins mit diesem Alkaloid in hohem Grade schädlich erscheinen. Um so freudiger muss es anderseits begrüsst werden, wenn die Industrie sich bemüht, das Bestreben der Wissenschaft zu unterstützen und den Kliniker in den Stand setzt, durch Medikation reiner Präparate alle

möglichen Vorteile seiner Therapie zu erzielen. In dieser Lage sind wir in Bezug auf das Chinin. Böhringers Präparat verbindet mit dem Vorteil einer angenehmen chemischen Darstellung den möglichster Reinheit und gewährleistet uns so den besten Erfolg. Es wäre nur zu wünschen, dass dem Vorgange dieser Fabrik alle anderen folgten, um möglichste Einheit in dieser Richtung zu erzielen. Die geringen Mehrkosten des Präparates können nicht in Vergleich kommen mit der eminenten Wichtigkeit des Gegenstandes.

Zum Schlusse der Arbeit sehe ich mich veranlasst, Hrn. Professor Dr. Seitz für die gütige Uebernahme des Präsidiums, sowie Herrn Professor Dr. Tappeiner für die Anregung zu dieser Arbeit und stete freundlichste Unterstützung meinen innigsten Dank auszusprechen.

Blutdruckscurven:

A) vom Froschherzen.



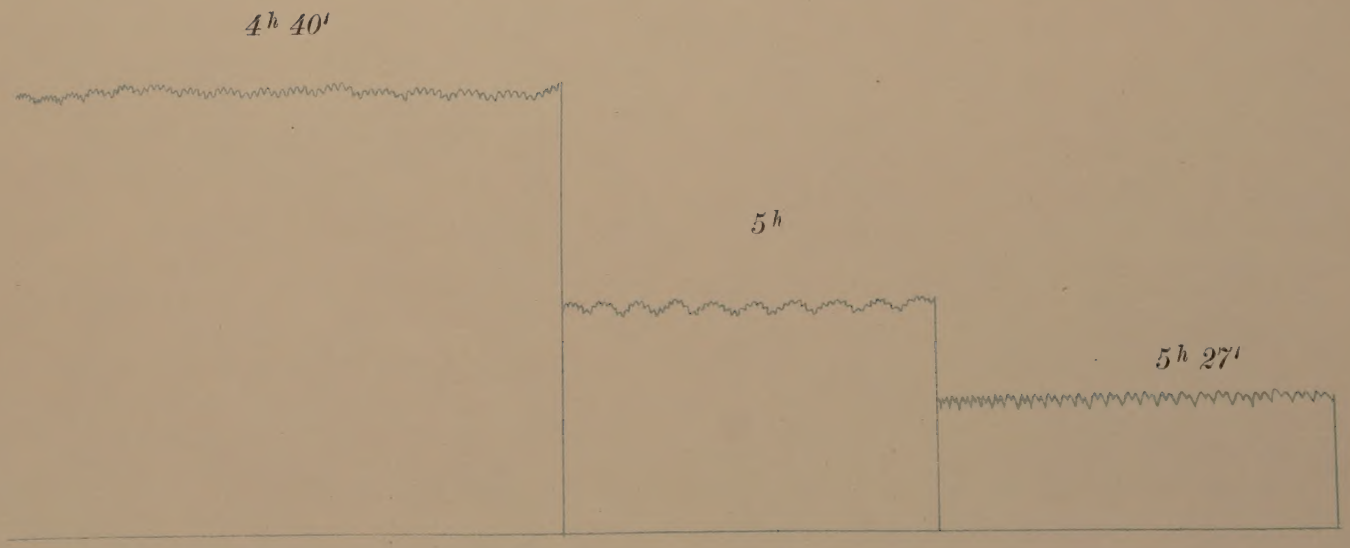
Nach Injection von 0,02 gr *Cinchonidin.*

Nach Injection von 0,04 gr *Cinchonidin.*

Nach Injection von 0,02 gr *Chinin p. p.*

Nach Injection von 0,04 gr *Chinin p. p.*

B) vom Kaninchen.



4h 50'

Injection von 0,25 gr *Cinchonidin.*

5h 20'

Injection von 0,5 gr *Cinchonidin.*